Aus der Abteilung Laboratoriumsdiagnostik
der Stoffwechsel- und Hormonkrankheiten
Direktor: Professor Dr. D. Gupta F. R. C. Path.
der Kinderklinik der Universität Tübingen

SEXUALHORMON-BINDENDES GLOBULIN (SHBG) UND THYROXIN-BINDENDES GLOBULIN (TBG) BEI KINDERN MIT SCHILDDRÜSENKRANKHEITEN UND ANDEREN ENDOKRINOPATHIEN

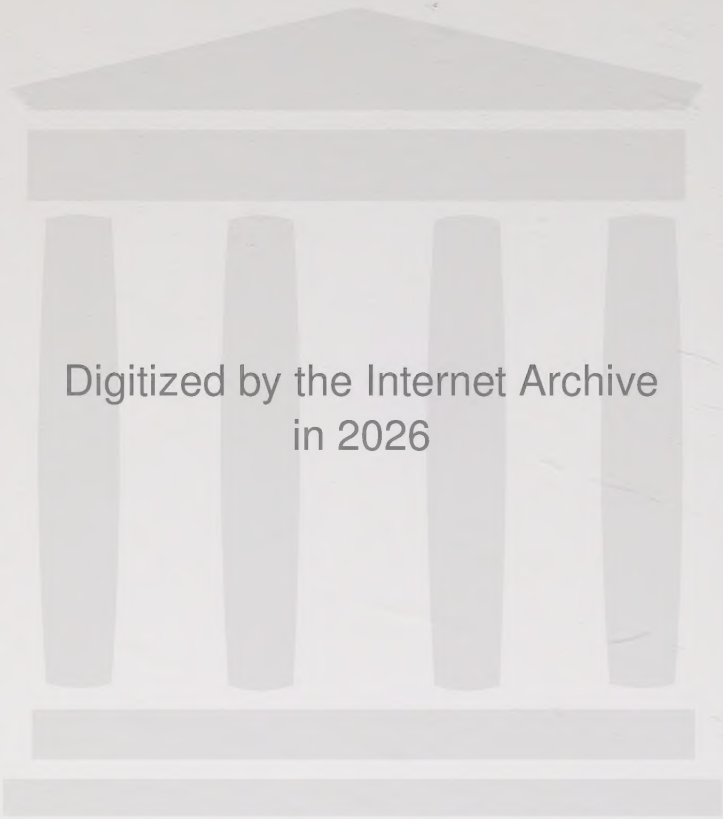
Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Helche Daigger
aus Schwäbisch Gmünd

1984


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547612_0035

Aus der Abteilung Laboratoriumsdiagnostik
der Stoffwechsel- und Hormonkrankheiten
Direktor: Professor Dr. D. Gupta F. R. C. Path.
der Kinderklinik der Universität Tübingen

SEXUALHORMON-BINDENDES GLOBULIN (SHBG) UND THYROXIN-BINDENDES GLOBULIN (TBG) BEI KINDERN MIT SCHILDDRÜSENKRANKHEITEN UND ANDEREN ENDOKRINOPATHIEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Helche Daigger
aus Schwäbisch Gmünd

1984

Dekan:	Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter:	Professor Dr. D. Gupta
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. M. B. Ranke

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45

Besonders danken möchte ich

Herrn Professor Dr.J.R.Bierich für die Überlassung des Arbeitsplatzes ,

Herrn Professor Dr.D.Gupta für die freundliche Überlassung des Themas und Beratung bei der Auswertung der Versuche ,

Herrn Dipl.-biochem.B.Blank und den Mitarbeitern des Hormonlabors für ihre Hilfe bei der Einarbeitung in die Methode .

Herrn Blank schulde ich außerdem besonderen Dank für die Beratung bei der statistischen Auswertung der Versuche .

Herrn Priv.-Doz. Dr. M. Ranke gilt mein Dank für die Übernahme des Coreferates .

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	3
1.1	Bisherige Erkenntnisse über das Sexualhormon-bindende Globulin	3
1.1.1	Geschichte des SHBG	3
1.1.2	Phys.chem.Eigenschaften	4
1.1.3	Bedeutung des SHBG	4
1.1.4	Einfluß des Endokriniums auf SHBG	4
1.2	Bisherige Erkenntnisse über das Thyroxin-bindende Globulin	6
1.2.1	Phys.chem.Eigenschaften	6
1.2.2	Physiologische Rolle	7
1.2.3	Biosynthese von TBG	7
1.2.4	TBG-Metabolismus	8
1.2.5	Genetische Variationen	9
1.2.6	Altersabhängigkeit	9
1.2.7	TBG bei verschiedenen Erkrankungen	10
2.	FRAGESTELLUNG	13
3.	MATERIAL,UNTERSUCHTE PERSONEN UND METHODEN	14
3.1	Material und untersuchte Personen	14
3.1.1	Material	14
3.1.2	Untersuchte Personen	16
3.2	Methoden	17
3.2.1	Bestimmung des SHBG	17
3.2.2	Bestimmung des TBG	22
4.	ERGEBNISSE	26

		Seite
4.1	SHBG und TBG im TRF-Test bzw.HCG-Test	26
4.2	SHBG bei hypothyreoter Stoffwechellage	26
4.3	SHBG bei hyperthyreoter Stoffwechsellage	27
4.4	Niedrige SHBG-Werte bei unauffälligen Schilddrüsenparametern	27
4.5	Hohe SHBG-Spiegel bei normalem TRF-Test	28
4.6	Korrelation von SHBG und TBG, Altersabhängigkeit	28
5.	DISKUSSION	40
6.	ZUSAMMENFASSUNG	46
7.	LITERATURVERZEICHNIS	48

1. EINLEITUNG

Steroid-und Schilddrüsenhormone werden in Plasma mehr oder weniger fest an Proteine gebunden transportiert.Bei Patienten mit einem Ungleichgewicht der Schilddrüsenfunktion wurden Veränderungen im Sexualhormonhaushalt beschrieben.Da nur der freie,nicht proteingebundene Anteil von Hormonen biologisch wirksam werden kann,können Hormonzusammenhänge nicht gewertet werden,ohne gleichzeitig die zugehörigen Transportproteine zu berücksichtigen.Im Folgenden werden das sogenannte Sexualhormon-bindende Globulin SHBG und das Thyroxin-bindende Globulin TBG mit ihrer Geschichte und Biochemie vorgestellt.

1.1 Bisherige Erkenntnisse über das Sexualhormon-bindende Globulin

1.1.1 Geschichte des SHBG

Die Bindung von Testosteron an Albumin wurde erstmals 1954 von EIK-NES u.a.,später von WESTPHAL et al (1962) und ALFSEN (1963) beschrieben.

1966 gelang es MERCIER et al ein beta-Globulin mit hoher Affinität für Testosteron chromatographisch von Albumin und von Corticosteroid-bindendem Globulin abzutrennen.Ebenfalls 1966 entdeckten ROSENBAUM und Mitarbeiter ein Östrogen-bindendes Globulin,das sich später als identisch mit Testosteron-bindendem Globulin erwies (MURPHY 1968).In der Literatur wird es als Testosteron-bindendes Globulin (TeBG),Sex Steroid Binding Protein (SSBG) oder Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) bezeichnet.

1.1.2 Phys.chem.Eigenschaften

Human-SHBG ist ein β-Globulin (MERCIER 1966) mit einem Molekulargewicht zwischen 95 000 ind 115 000(VAN BAELEN et al 1968,ROSNER et al 1969,CORVOL et al 1971,HANSEN et al 1972,BLANK 1975).

Ein Molekül SHBG besitzt nur eine Bindungsstelle für Steroide (MERCIER-BODARD et al 1970),aber eine hohe Bindungsaffinität für Testosteron,$K \approx 2 \cdot 10^9$ l/mol (BURKE 1972).Dihydrotestosteron wird dreimal so fest gebunden (ANDERSON 1974).Voraussetzungen für die Bindung sind eine 17-beta-Hydroxyl-Gruppe und ein ebener A-Ring (VERMEULEN et al 1968,ANDERSON 1974).Deshalb werden Corticosteroide nicht an das SHBG gebunden.

1.1.3 Bedeutung des SHBG

SHBG bindet 95% des Testosteron im Plasma (PEARLMAN 1971). Nur der ungebundene Anteil kann biologisch wirksam werden. Östrogene steigern den SHBG-Spiegel (VERMEULEN et al 1968, ROSNER et al 1968).

ANDERSON (1974) beschreibt die Bedeutung des SHBG als "servo amplifier" für Sexualhormone: Steigt das Testosteron im Plasma an,so sinkt die SHBG-Konzentration,und damit steigt das ungebundene aktive Testosteron noch weiter an als anfangs. Ein Anstieg von Östrogenen läßt dagegen die SHBG-Konzentration ansteigen,freies Testosteron nimmt ab,und damit wird die ursprüngliche Östrogenwirkung relativ zur Testosteronwirkung verstärkt.

1.1.4 Einfluß des Endokriniums auf SHBG

Änderungen der SHBG-Aktivität sind beschrieben worden während

des Wachstums und der Pubertät (GUPTA et al 1975) und bei bestimmten endokrinologischen Störungen.Dabei ist nicht klar, ob die bekannten Änderungen der spezifischen Serumbindungskapazität auf Änderungen der SHBG-Konzentration oder auf Änderungen der Affinität zu den Transportsteroiden beruhen. Bei Jungen fällt der SHBG-Spiegel im Verlauf der Pubertät ab (GUPTA et al 1971b).SCHEEL (1979) untersuchte das Serum-SHBG von Mädchen in der Pubertät entsprechend der Pubertätsstadien nach TANNER (1962) und fand,daß der SHBG-Spiegel im Verlauf der Pubertät auf etwa die Hälfte des präpubertären Wertes sank,am Ende der Pubertät den durchschnittlich bei erwachsenen Frauen gemessenen Wert erreichte.
Frauen haben eine höhere TBA (Testosteron-Bindungsaffinität) als Männer (AUGUST et al 1969).Bei schwangeren Frauen und unter Einnahme östrogenhaltiger Medikamente steigt die Testosteron-Bindungskapazität TeBC um das Fünf-bis Zehnfache an (VERMEULEN et al 1968,CORVOL et al 1971).Bei Frauen mit Hirsutismus liegt die TeBC niedrig zwischen der durchschnittlich gemessenen von normalen Frauen und Männern (ROSENFIELD 1971).
Knaben mit Hodenhochstand und niedrigem "Androgen-Status" haben eine erhöhte Testosteron-Bindung.Unter HCG-Therapie erhöhen sich die Androgene,und entsprechend sinkt die Testosteron-Bindung (GUPTA et al 1972b,ATTANASIO et al 1973).
Ein niedriges SHBG wurde auch bei Akromegalie beobachtet (ANDERSON 1974).
Ein Zusammenhang zwischen Schilddrüsenhormonen und SHBG wird durch mehrere Untersuchungen aufgezeigt: Patienten

mit Hyperthyreose haben hohe Testosteronbindung,die unter Behandlung mit Thyreostatika auf Normalwerte sinkt.Bei Hypothyreose ist die Testosteronbindung niedrig und erhöht sich unter Substitutionsbehandlung (OLIVO et al 1970).Neuere Methoden benutzen 5-α-Dihydrotestosteron (DHT) zur Bestimmung des SHBG.TULCHINSKI und CHOPRA (1973) kamen mit dieser Methode zum gleichen Ergebnis wie OLIVO.STAUB et al (1978) verwenden SHBG zu einem metabolischen Schilddrüsen-Funktionstest:Es ist bei Hyperthyreosen stark erhöht,normalisiert sich bei Patienten,die nach Radiojodtherapie eine euthyreote Stoffwechsellage erlangten.Dagegen bleibt es erhöht bei biochemischer Resthyperthyreose trotz klinisch euthyreoter Symptomatik.

1.2 Bisherige Erkenntnisse über das Thyroxin-bindende Globulin

1.2.1 Phys.chem.Eigenschaften

TBG ist ein saures α-Glykoprotein (ph 4.2 - 5.2),zusammengesetzt aus einer einzigen Polypeptidkette mit einem Molekulargewicht zwischen 54 000 und 64 000 Dalton (GERSHENGORN et al 1977,KORCEK et al 1974,MARSHALL 1971,NILSSON 1975, ROBBINS 1978).

Bindungseigenschaften für Schilddrüsenhormone: TBG besitzt eine einzige Bindungsstelle mit hoher Affinität für Schilddrüsenhormone,deren Struktur nicht bekannt ist.Man weiß aber (SPAULDING 1976,TAPACHNICK 1978),daß folgende Molekulareigenschaften des Liganden Voraussetzung für eine optimale Bindung an TBG sind:

Eine L-Alanin-Seitenkette,

eine nichtsubstituierte 4'- Hydroxylgruppe,
eine Diphenyl-Ester-Brücke und
Halogensubstituenten in 3,5,3'und 5'Positionen.
Die Affinität des TBG zu T_4 ist 18-mal höher als zu T_3 (TABACHNICK 1978).

1.2.2 Physiologische Rolle

Schilddrüsenhormone sind im Blut zu über 99% an die drei Transportproteine Thyroxin-bindendes Globulin,Präalbumin und Albumin gebunden (ROBBINS 1976,ROBBINS et al 1978,ROBBINS et al 1960).Hierbei kommt dem Thyroxin-bindenden Globulin ,das 80% des Gesamtschilddrüsenhormons mit hoher Affinität bindet (WOEBER 1973),die wichtigste Bedeutung zu. Die Transportproteine haben einen großen Einfluß auf den Haushalt der Schilddrüsenhormone,indem sie in der gebundenen Hormonfraktion ein biologisch nicht direkt aktives Reservoir schaffen (HORN et al 1977);auf diese Weise werden rasche Schwankungen der zirkulierenden Hormone,hervorgerufen durch Änderungen in der Schilddrüsensekretion oder im Metabolismus,ausgeglichen.Die Rolle der Bindungsproteine ergibt sich aus deren Affinität für die Bindung von Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3);bisher gibt es keine Hinweise dafür, daß diese Proteine an der Übermittlung der Schilddrüsenhormone in die Zelle oder an der intracellulären Hormonwirkung aktiv beteiligt sind (GERSHENGORN et al 1980).
Nur die freie Hormonfraktion von unter 1% scheint an den Rezeptoren der Zellen der Erfolgsorgane zur Wirkung zu kommen.Die Konzentration allein der freien Schilddrüsenhormone korreliert mit dem peripheren Hormonstatus (ROBBINS 1967),

der Rückkoppelungshemmung auf die Hypophyse (REICHLIN 1967), dem Hormontransport über die Kapillarendothelien (SIMPSON-MORGAN 1967) und der Auscheidung von T_3 und T_4 über Leber und Niere (CAVALIERI 1975).

1.2.3 Biosynthese

GLINOER et al (1976) erhielten durch Untersuchungen an Rhesusaffen-Hepatocyten Hinweise dafür,daß die Leber der Syntheseort des TBG ist.Diese Ergebnisse lassen sich wegen der großen Ähnlichkeit zwischen menschlichem TBG und dem von Primaten (ROBBINS et al 1978) auf den Menschen übertragen. Mit einem spezifischen und hochsensiblen Radioimmunoassay konnte GLINOER zeigen,daß Hepatocyten von Affen,die mehrere Wochen einer Östrogenbehandlung unterzogen worden waren, 2.4 - 3 mal mehr TBG produzierten als Kontrollzellen.In Rhesusaffen-Leberzellcarcinomzellen konnten GERSHENGORN et al (1976) nachweisen,daß Schilddrüsenhormone die TBG-Synthese beeinflussen.Bei physiologischen und niedrigen Konzentrationen von freiem T_4 wurde die TBG-Produktion gesteigert, bei höheren T_4-Konzentrationen wurde sie gedrosselt.Dies deutet darauf hin,daß das Schilddrüsenhormon die Synthese seines Haupttransportproteins reguliert.

Es ist bekannt,daß ein Übermaß oder Mangel an Schilddrüsenhormonen die Synthese und den Metabolismus verschiedener Proteine verändert.So fanden FINK et al (1966) bei Ratten mit medikamentös induzierter Hypothyreose eine verminderte Hydroxyprolin-Urin-Konzentration,die als eine Senkung des Kollagenabbaus gedeutet wurde.Beim Hyperthyreoidismus war die Urinexkretion von Hydroxyprolin vermehrt durch eine Stei-

gerung des Kollagenkatabolismus.

1.2.4 TBG-Metabolismus

TBG kann nicht abgebaut werden,solange die terminalen Sialinsäurereste intakt sind.Nach Desialysation wird das Protein rasch von Hepatocyten aufgenommen (REFETOFF 1975,ZINN 1978). Bei Leberkrankheiten steigt die Rate von Asialo-TBG im Blut (MARSHALL 1974).Dies deutet darauf hin,daß die Leber für den TBG-Katabolismus wichtig ist.

1.2.5 Genetische Variationen

Beim Menschen sind kongenitale TBG-Serumspiegelabnormitäten, sowohl als TBG-Mangel oder -Fehlen als auch als -Erhöhung beschrieben (BEIERWALTES 1959,TANAKA 1959),die nur auf Veränderung der TBG-Synthese zu beruhen scheinen (REFETOFF 1975). Die Abnormitäten vererben sich x-chromosal dominant (REFETOFF 1972) und bewirken keinerlei klinische Krankheitssymptome. Lediglich das Gesamtserum-T_4 und -T_3 ist bei TBG-Überschuß erhöht,bei TBG-Mangel erniedrigt,der Serumspiegel der freien Hormone bleibt normal.Bei Neugeborenen-Screeningtests auf Hypothyreose konnte festgestellt werden,daß der kongenitale TBG-Mangel mit 1 auf 9 000 Geburten gar nicht so selten ist (FISHER 1979).

1.2.6 Altersabhängigkeit

Es besteht eine 2-gipflige Altersabhängigkeit der Serumkonzentration von TBG,wie BRAVERMANN (1966) und HORN (1977) aufdeckten:

Nach einem Maximum in der postnatalen Periode fällt der TBG-Spiegel bis zum 15.Lebensjahr ab,bleibt dann etwa bis zum 50.Lebensjahr konstant und steigt im Alter wieder an.

1.2.7 TBG bei verschiedenen Erkrankungen

Nierenerkrankungen

Bei Nierenerkrankungen wie nephrotischem Syndrom werden erniedrigte Serum-TBG- und Gesamt-T_4-Spiegel,oft verbunden mit erhöhtem freien T_4,gefunden,wenn das Ausmaß von TBG-Verlusten durch den Urin die Kapazität der Leber,TBG zu produzieren, übersteigt (GLINOER 1977).

Lebererkrankungen

Die Leber ist Produktionsort des TBG und spielt eine wichtige Rolle bei dessen Metabolismus.Sie ist außerdem am Abbau der Sexualsteroide beteiligt.Je nach Störung von einer oder mehreren Leberfunktionen können unterschiedliche Veränderungen bei Konzentrationen von Hormonen und Bindungsproteinen beobachtet werden,z.B.akute Anstiege von TBG bei infektiöser Hepatitis (TABEI 1973),außerdem qualitative Veränderungen wie Anhäufung von teilweise desialysiertem TBG bei schwerer Leberinsuffizienz (MARSHALL 1974).

Hyper-und Hypothyreose

Über Serum-TBG-Messungen bei Patienten mit einem Ungleichgewicht der Schilddrüsenfunktion gibt es unterschiedliche, zum Teil einander widersprechende Meldungen.

Bei der Hypothyreose wurden die Serum-TBG-Spiegel häufig erhöht (GLINOER,ROBBINS 1957,TANAKA 1959,INADA 1967),aber auch normal gefunden,während sie beim Hyperthyreoidismus überwiegend normal (ROBBINS 1957,RUDORFF 1976)oder leicht erniedrigt (RUDORFF 1976)waren.GLINOER et al (1979) untersuchten den Metabolismus von TBG an Rhesusaffen mittels ^{125}J-markiertem TBG bei experimentell induziertem Hyper-

thyreoidismus (T_3-Verabreichung) und Hypothyreoidismus (6 Wochen nach Thyreoidektomie).Eine Woche nach T_3-Verabreichung konnte ein Serum-TBG-Abfall um durchschnittlich 33% beobachtet werden,nach insgesamt 3 Wochen kehrten die TBG-Spiegel zum Ausgangspunkt zurück.Nach Thyreoidektomie stieg das TBG an um durchschnittlich 21% und erreichte nach 2 Wochen ein konstantes Plateau.Der frühe Abfall des TBG nach T_3-Verabreichung bei unveränderter Verfallsquote deutete auf eine akute Reduktion der TBG-Produktion hin,danach schien teilweise eine Erholung der TBG-Produktion einzutreten.Den Messungen wurde ein 3-Kompartiment-Verteilungsmodell des TBG zugrunde gelegt (1 vasculäres und 2 extravasculäre Volumina).

Bei Hyperthyreoidismus fiel das Gesamtverteilungsvolumen ab,bei Hypothyreoidismus stieg es an.Da es unwahrscheinlich ist,daß diese Veränderungen durch wirkliche Volumenschwankungen verursacht wurden,hielt es GLINOER für möglich,daß Schilddrüsenhormone eine Bindung von TBG an die Zellmembran oder einen Transport in die Zelle bewirken.

Hyperadrenocortizismus

Bei hyperadrenocorticaler Aktivität fällt ebenso wie bei Behandlung mit hohen Dosen androgener Steroide der TBG-Spiegel ab (OPPENHEIMER 1966).

GAMSTEDT et al (1979) untersuchten den Einfluß von intravenös oder oral verabreichten Corticosteroiden (Betamethason,Prednisolon) auf Schilddrüsenhormone und TBG:

Die Serum-TBG-Konzentration wurde unabhängig vom Verabreichungsmodus der Corticosteroide signifikant gesenkt,ebenso

die T_3-Konzentration.Die T_4-Konzentration wurde nur nach i.v.,nicht nach oraler Verabreichung der Corticosteroide gesenkt.Außerdem wurde ein mäßiger Abfall der Serumspiegel von TSH nach Gabe von Corticosteroiden beobachtet.

1.2.8 Einfluß von Sexualhormonen auf TBG

Östrogeneinfluß

Der bekannte Östrogeneinfluß auf die TBG-Spiegel wurde von HORN et al (1977) durch radioimmunologische Bestimmungen bestätigt.In keinem Lebensalter konnten Geschlechtsunterschiede der TBG-Spiegel beobachtet werden,ebenfalls keine zyklischen TBG-Schwankungen bei Frauen im generationsfähigen Alter.Dagegen fanden GERSHENGORN (1976) und KAGEDAL (1977),daß der TBG-Spiegel bei Frauen um 10 - 20% höher liegt als bei Männern,jedoch ebenfalls keine TBG-Schwankungen im Menstruationszyklus.

Erstmals wurde durch HORN (1977) ein Abfall des TBG-Spiegels bei therapeutisch induziertem Östrogenmangel mit dem "Antigonadotropin" Danazol bei Frauen aufgezeigt.

Androgeneinfluß

Androgene haben einen entgegengesetzten Effekt auf den TBG-Spiegel (FEDERMAN 1958) aber schwächer als Östrogene (DICKINSON 1969),anabole Steroide wie 17-α-methyl-19-Nortestosteron und 17-α-Äthylnortestosteron senken ebenfalls TBG (FELDMAN 1960,BRAVERMANN 1967).

Steroide mit überwiegend Gestagenwirkung haben keinen Effekt auf TBG (BARBOSA 1971).

2. FRAGESTELLUNG

Folgende Beobachtungen sprechen dafür, daß ein Zusammenhang zwischen Schilddrüsen-und Sexualhormonhaushalt besteht:
Bei Hyperthyreose ist die Testosteron-Bindung hoch, sie normalisiert sich unter Thyreostatikatherapie, bei Hypothyreose ist die Testosteron-Bindung niedrig und steigt unter Substitutionsbehandlung (OLIVO et al 1970).
SHBG ist bei Hyperthyreosen stark erhöht, normalisiert sich bei Patienten, die nach Radiojodtherapie eine euthyreote Stoffwechsellage erlangten (STAUB et al 1978).
Exogene Östrogenzufuhr bewirkt eine Erhöhung des TBG-Spiegels, therapeutisch induzierter Östrogenmangel durch das Antigonadotropin Danazol führt zum Abfall des TBG-Spiegels (HORN 1977).
Androgene senken den TBG-Spiegel (FEDERMAN 1958), ebenfalls anabole Steroide (FELDMAN 1960, BRAVERMAN 1967).
Über Geschlechtsunterschiede des TBG gibt es unterschiedliche Meldungen:
HORN et al (1977) beobachteten keine Geschlechtsunterschiede der TBG-Spiegel, GERSHENGORN (1976) und KAGEDAL (1977) fanden den TBG-Spiegel bei Frauen um 10 - 20% höher als bei Männern. Aus diesen Beobachtungen stellt sich die Frage, ob es auch einen Zusammenhang zwischen den Transportproteinen SHBG und TBG gibt. In dieser Arbeit werden deshalb SHBG und TBG parallel bestimmt und zusammen mit routinemessungen von T_4 und TSH des Hormonlabors ausgewertet.

3. MATERIAL,UNTERSUCHTE PERSONEN UND METHODEN

3.1 Material und untersuchte Personen

3.1.1 Material

Serumproben

Serumproben zwischen 1 bis 2ml und eine größere Menge Standardserum in Einzelportionen zu 0,5ml wurden in verschließbaren Kunststoffröhrchen bei $-18^{o}C$ im Tiefkühlschrank eingefroren.

Chemikalien und Arbeitslösungen zur Bestimmung von TBG

5-alpha-Dihydrotestosteron-1,2-^{3}H (New England Nuclear Corp.) wird in einer spezifischen Aktivität von 5µ ci/ml in Äthanol (Fa.Merck) verwendet.

Phosphatpuffer nach Sörensen (0,15M,pH7,4) wird aus 1,74g KH_2PO_4 (Fa.Merck) und 9,6g $Na_2HPO_4 \times 2H_2O$ (Fa.Merck) in 1l H_2O hergestellt.

Proteinhaltiger Puffer aus 4mg/ml Humanalbumin (Behringwerke) und 2mg/ml Rinder-Gamma-Globulin (Sigma Chemical Comp.) muß an jedem neuen Bestimmungstag frisch angesetzt werden.

Ammonsulfatlösung wird bei 4^{o} als gesättigte (100 $(NH_4)_2SO_4$ Fa.Merck/100ml H_2O) und halbgesättigte (gesättigte Lösung + gleiches Volumen H_2O) angesetzt.

Toluol-Flüssigkeitsszintillator (Quickszint).

Zur Bestimmung des Wirkungsgrades von Szintillator und Zähler dient ein Standard,der durch Verdünnung einer ^{3}H-Toluol-Stammlösung (aktuelle Impulsrate $3,27 \times 10^{6}$dpm/ml) hergestellt wird.

Geräte zur SHBG-Messung

Verschließbare Kunststoffröhrchen (Fa.Eppendorf)

Polystyrol-Röhrchen 75 x 12mm (Fa.Sarstedt)

Kolbenhubpipetten (Fa.Eppendorf)

Rotamix-Schüttelgerät (Fa.Heidolph)

Brutschrank (37°C)

Gefrierschrank (-18°C)

GF/F-Glasfaserfilter Durchmesser 2,5cm (Fa.Whatman)

Glasfiltrationsgerät (Fa.Schleicher&Schüll)

Wasserstrahlpumpe

Polyäthylenröhrchen mit Schraubdeckel (Fa.Zinsser)

Packard Liquid Szintillations-Spectrometer

Chemikalien zur Bestimmung des TBG

Physiologische Kochsalzlösung (8,5 NaCl/l dest.Wasser) pH 7,4

Test Kit (RDA) with FTA (Thyroid Bindung Globulin by Radio-Displacement Assay with Free Thyroxine Assessment) der Firma Nuclear Medical Systems.

Der Kit ist 4-8 Wochen bei 4-8°C haltbar, reicht für 50 Probenröhrchen und enthält:

a) ^{125}J-T_4 Tracerlösung (< 1.0n Ci ^{125}J)

b) lyophilisiertes TBG Standardserum in hoher und niedriger Konzentration (high,low) mit genauer Konzentrationsangabe

c) Kohle (1.0% w/v)-Dextran (0.1% w/v)-Lösung

d) jedes Reagenz enthält 0.1% Natrium-Chlorid als Konservierungsstoff

Geräte zur TBG-Bestimmung

Gamma-Zähler für ^{125}J (Fa.Packard)

Zentrifuge vom Typ UJ 2 (Fa.Christ)
Kolbenhubpipetten (Fa.Eppendorf)
Polystyrol-Röhrchen 12×75mm (Fa.Sarstedt)
Rotamix-Schüttelgerät (Fa.Heidolph)

3.1.2 Untersuchte Personen

Untersucht wurden Kinder mit verschiedenen Endokrinopathien, deren Serum dem Hormonlabor zur Bestimmung des T_4 zugegangen war.Gleichzeitig wurde ein TRF-Test durchgeführt.
Dazu wird die Hypophyse mit synthetischem Thyreotropin-Releasing-Faktor (TRF) stimuliert und das Thyreotropin (TSH) im Serum radioimmunologisch vor Stimulation und 10, 20,30,60,90 und 120 Minuten danach bestimmt.SHBG und TBG werden jeweils aus der gleichen Serumprobe vor Stimulation mit TRF und aus der Serumprobe mit maximalem TSH-Wert nach Stimulation mit TRF bestimmt.Verdächtig auf eine Hypothyreose ist ein hoher Nüchtern-TSH-Wert mit nachfolgend starkem und vergrößertem Anstieg des TSH.Bei Hyperthyreosen und hypophysärer Insuffizienz zeigt sich eine Supprimierung der TSH-Ausschüttung nach TRF-Stimulation.
Bei 37 Knaben zwischen 1 und 17 Jahren und 36 Mädchen zwischen 3 Monaten und $17^1/_2$ Jahren wurde aus dem Nüchternserum des TRF-Testes und aus dem Serum,in dem nach Stimulation mit TRF der höchste TSH-Wert gemessen wurde,jeweils SHBG und TBG bestimmt (siehe Tabelle 1).

3.2 Methoden

3.2.1 Bestimmung des SHBG

Prinzip

Die Methode zur Bestimmung des SHBG wurde von BLANK (1975) übernommen.Sie ist von der Ammonsulfat-Fällungsmethode von ROSNER (1972) abgeleitet,bei der nach Sättigung der Probe mit DHT die Globulinfraktion mit Ammonsulfat ausgefällt und abzentrifugiert wird.Die Menge des ^{3}H-DHT-markierten SHBG wird aus der Differenz Totalaktivität - Aktivität im Überstand ermittelt.

Im Unterschied zu dieser Methode machte BLANK den gebundenen DHT-Anteil direkt meßbar,indem er die ausgefällten Globuline durch Filtration abtrennte und in einem Toluolszintillator direkt auszählte.Bei dieser Methode wird zunächst das Probandenserum mindestens auf die Proteinkonzentration des im weiteren verwendeten Puffers verdünnt,da sonst die Gesamtprotein-Konzentration im Ansatz zu stark schwankt,und die unspezifische Adsorption nicht mehr zuverlässig über den Leerwert eliminiert wird.

Die von BLANK beschriebene Zugabe von Dextran-Kohle Suspension zur Entfernung des endogenen Steroids wird in dieser Arbeit weggelassen,da sich nach neueren Erfahrungen kein signifikanter Unterschied zwischen SHBG-Bestimmungen mit und ohne diesen Schritt ergab.

Das verdünnte Serum wird in ^{3}H-DHT-markierte Röhrchen pipettiert und proteinhaltiger Puffer zugegeben,wodurch der an die Reagenz-Glaswand adsorbierte Tracer wieder in Lösung gebracht wird.Der proteinhaltige Puffer enthält hinder-

Gamma-Globulin und Humanalbumin.Ohne den Zusatz von Rinder-Gamma-Globulin würden sehr geringe Globulinmengen im Serum nicht quantitativ ausgefällt werden.

Durch den Zusatz von Humanalbumin wird verhindert,daß in albuminarmen Proben nach Zugabe der Ammonsulfatlösung ein großer Teil der Aktivität an die Reagenz-Glaswand adsorbiert wird.

Durchführung

Je 100 µl der äthanolischen Lösung von ^{3}H-markiertem DHT werden in Polystyrol-Reagenzröhrchen pipettiert und über Nacht zur Verdampfung des Lösungsmittels stehen gelassen.

Etwa 15 Proben des eingefrorenen Serums und eine Portion des Standardserums werden bei Zimmertemperatur aufgetaut.

Jeweils 100µl werden in Reagenzröhrchen pipettiert und 900µl Sörensen-Phosphatpuffer zugefügt.

Nach Schütteln werden je 100µl der mit Phosphatpuffer versetzten Proben in ein Röhrchen mit ^{3}H-DHT pipettiert und je 400µl proteinhaltiger Puffer zugegeben.

Auf diese Weise wird jede Probe als Dreifachbestimmung angesetzt,der Leerwert enthält nur 500µl proteinhaltigen Puffer in ^{3}H-DHT-markierten Röhrchen als Fünffachbestimmung.

Nach Schütteln werden alle Ansätze eine Stunde lang bei 37° C im Brutschrank inkubiert.Nach vierminütigem Abkühlen im Gefrierschrank bei -18°C erfolgt dann die Weiterverarbeitung im Kühlraum bei 4°C:

In jedes Röhrchen werden 500µl der kalt gesättigten Ammonsulfat-Lösung unter ständigem Schütteln zugefügt.Anschließend wird nochmals kurz geschüttelt und dann 5 Minuten gewartet, bis sich der weiße Niederschlag voll ausgebildet hat.

Nach erneutem kurzen Anschütteln werden 200µl der Suspension auf einen mit 1ml halbgesättigter Ammonsulfat-Lösung angefeuchteten Glasfaserfilter aufgetragen und unter dem Sog einer Wasserstrahlpumpe filtriert.Der Filter wird mit 1ml halbgesättigter Ammonsulfat-Lösung nachgespült und in ein Zählröhrchen übergeführt.

Die Zählröhrchen werden nach Zugabe von 10ml Flüssigkeitsszintillator 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und dann in einem Packard-Flüssigkeitsszintillationszähler bei einer Zählzeit von 5 Minuten (und background 110) gemessen.Es wird dann aus jeder Dreifachbestimmung bzw. aus der Fünffachbestimmung des Leerwerts jeweils der Mittelwert errechnet.

Berechnung

Die SHBG-Konzentration wird errechnet nach der Formel von Blank (1975):

$$\text{SHBG (mg/l)} = \frac{(\text{cpm P}-\text{cpm L}) \times \text{MG} \times \text{fv} \times 10^4}{\text{SA} \times \text{K} \times \text{eff}}$$

cpm = counts per minute = cpm_5,da nur 1/5 des Gesamtansatzes (200µl) in die 5-Minutenzählung eingehen.

cpmP= Mittelwert der Probenansätze

cpm L = Mittelwert der Leerwert-Ansätze

MG = Molekulargewicht in mg = $1{,}15 \times 10^8$

fv = Faktor für die Verdünnung der Probe

10^4 = Umrechnung der vorgelegten 100µl auf 1l

SA = spezifische Aktivität des ^{3}H-DHT in dpm/Mol

nach Angaben des Herstellers: 1.24×10^{17}

K = Korrekturfaktor auf 100% Steroidsättigung : 0,89.

Um nicht zuviel ^{3}H-DHT zu verwenden,was für eine 100%

Steroidsättigung erforderlich wäre,aber die Differenz cpm_5P - cpm_5L stark schwanken ließe,arbeitete BLANK (nicht veröffentlicht) mit einer Sättigung von 89%. Dies wurde auch von SCHEEL (1979) übernommen.

eff = efficiency von Szintillator und Zähler = 0,39.

Zu 10ml Szintillationsflüssigkeit werden 100µl der 6-fach verdünnten ^{3}H-Toluol-Stammlösung gegeben und 5 Minuten gezählt.Der Wirkungsgrad eff errechnet sich dann aus dem Quotienten cpm_5 zur berechneten aktuellen Impulsrate (dpm_5).

Reproduzierbarkeit der Methode

Der durchschnittliche Intra-Assay-Variationskoeffizient für Dreifachbestimmungen betrug 4,2% (n = 20).

Der Inter-Assay-Variationskoeffizient,der bestimmt wurde durch Messungen des Kontrollserums in verschiedenen Ansätzen, war 4,4% (n = 10).

Statistische Auswertung

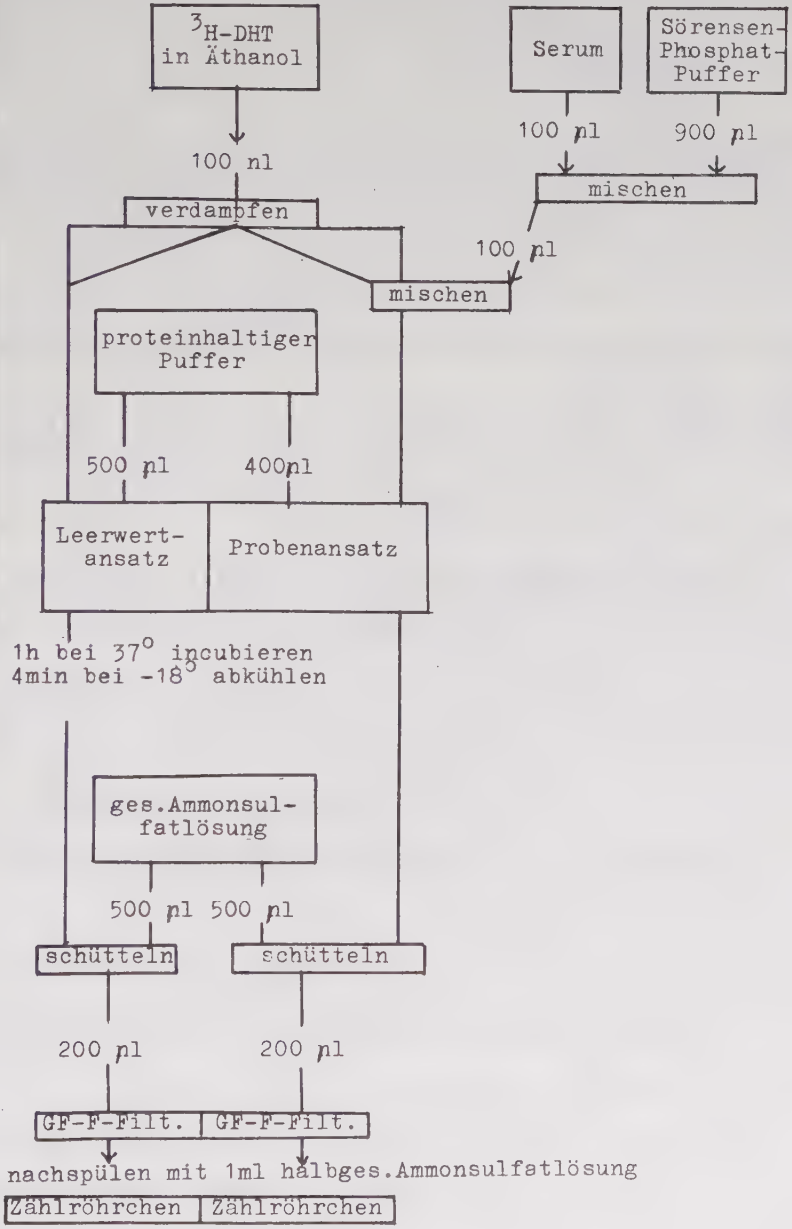
Die Ergebnisse SHBG mg/l vor und nach Stimulation mit ThF werden in verschiedenen Gruppen zusammengefaßt:

a) nach Geschlecht getrennt,umfassend alle Altersgruppen und Diagnosen
b) nach Erkrankungen und Geschlecht getrennt bei sämtlichen Altersgruppen
c) nach Altersgruppen (0-10 Jahre,10-13 Jahre,13-15 Jahre, 15-17 Jahre) und Geschlecht getrennt
d) nach Erkrankung und Geschlecht getrennt unter computertechnischer Eliminierung des Alterseinflusses.

Die jeweiligen Ergebnisse werden in Beziehung zu den später

Schema 1

Schema zur Bestimmung des SHBG



beschriebenen zugehörigen TBG-Messungen und zu den T_4-Werten gesetzt und die Korrelation errechnet.

3.2.2 Bestimmung des TBG

Prinzip

Es wird die gesamte Thyroxin-bindende Kapazität des TBG gemessen: Ein großer Überschuß von kaltem und warmem mit ^{125}J markiertem T_4 wird zu einer kleinen Menge Patientenserum gegeben,und nach Abtrennung des freien markierten T_4 mit Kohle-Dextran wird die gebundene Fraktion im Gammazähler gemessen.

Durchführung

1. Alle Reagentien,mit Ausnahme der Kohle-Dextran-Lösung, werden auf Zimmertemperatur gebracht und vor Gebrauch gut geschüttelt.
2. Die beiden Standardseren werden angesetzt,indem genau 2.0ml doppelt destilliertes Wasser in die Röhrchen mit lyophilisiertem TBG-Standard-Serum (hoch,niedrig) gegeben werden.Der Ansatz wird vorsichtig durchmischt und 30 Minuten bei Zimmertemperatur stehengelassen.
3. a) 25µl der Standardseren werden jeweils in zwei mit "high standard" bzw."low standard" beschriftete Reagenzröhrchen pipettiert.
   b) 25µl physiologische Kochsalzlösung werden in Röhrchen gegeben,die als "unabsorbed control" beschriftet sind.
   c) Jeweils 25µl Patientenserum werden als Doppelansatz in entsprechend bezeichnete Röhrchen gegeben.
4. 400µl der T_4-^{125}J-Tracer-Lösung werden zu jedem Röhrchen zugefügt und die Ansätze bei Raumtemperatur 30 Minuten lang inkubiert.
5. Die Kohle-Dextran-Lösung (C-D) wird mit einem Magnet-

Schüttelgerät gut durchmischt,und unter ständigem Schütteln werden 400µl in jedes Röhrchen einschließlich der als "unabsorbed control" bezeichneten Röhrchen pipettiert.
Die Ansätze werden bei 4°C 30 Minuten lang inkubiert.

6. Die Kohle wird mit 3000 RPM 15 Minuten lang abzentrifugiert.
7. 500µl des Überstandes werden von jedem Röhrchen vorsichtig abpipettiert,ohne den Niederschlag aufzuwirbeln.
8. Jedes Röhrchen-Paar wird 1 Minute lang in einem Gamma - zähler für ^{125}J gemessen.

Berechnung

Für jedes Röhrchen-Paar errechnet sich die [Netto-Zählrate] folgendermaßen:

$$\text{Net CPM} = \left(\frac{\text{CPM (Röhrchen 1)} + \text{CPM (Röhrchen 2)}}{2}\right) - \left(\frac{\text{unabsorbed control (Röhrchen 1)} + \text{unabsorbed control (Röhrchen 2)}}{2}\right)$$

Die TBG-Konzentration in µg/100ml berechnet man direkt mit folgender Formel:

$$A = \frac{\left(\text{Net CPM}_{high} - \text{Net CPM}_{low}\right)}{\left(\begin{matrix}\text{bekannte Konzentration} \\ \text{des Standardseums}_{high}\end{matrix} - \begin{matrix}\text{bekannte Konzentration} \\ \text{des Standardserums}_{low}\end{matrix}\right)}$$

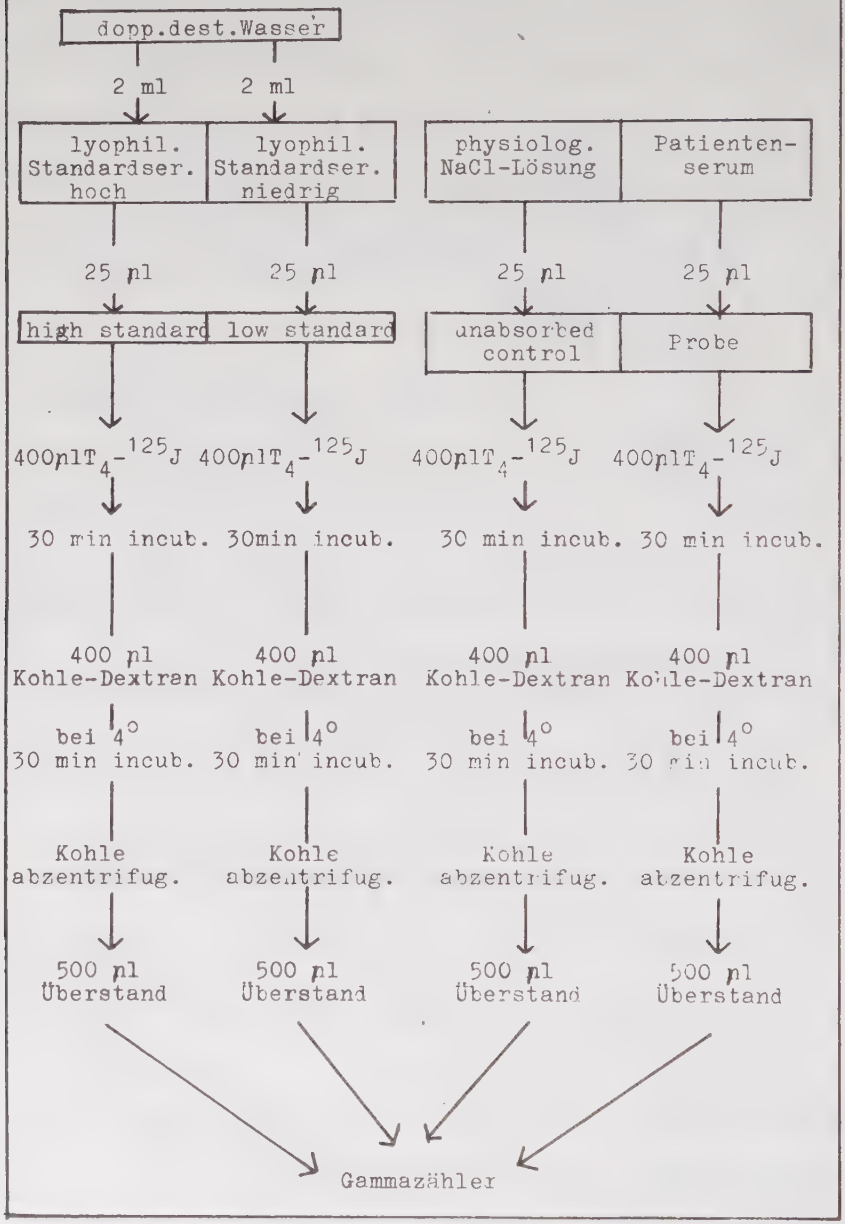
$$B = \text{Net CPM}_{low} - A\ (\text{bekannte Konzentration des Standardserums}_{low})$$

$$\text{Für jede unbekannte Probe (Unk) : µg/100ml}_{unk} = \frac{\text{Net CPM}_{unk} - B}{A}$$

Normalwerte:
Der Assay hat einen Gültigkeitsbereich 3.0 - 40µg/100ml, normal sind Werte von 9 bis 20µg/100ml.

Schema 2

Schema zur Bestimmung des TBG



Qualitätskontrolle:

Bei jedem neuen Assayansatz wird ein portionsweise aufgetautes Kontrollserum mitgeführt.

Die Inter-Assayvarianz betrug 4.7% (n = 3).

Die durchschnittliche Intra-Assayvarianz für Doppelbestimmungen war 4.6% (n = 20).

4. ERGEBNISSE

Die Einzelergebnisse wurden in Tabelle 1 zusammengefaßt.

4.1 SHBG und TBG im TRF-Test bzw.HCG-Test

Zwischen den SHBG-Werten im Nüchternserum und den SHBG-Werten, die nach Stimulation mit TFR bei 32 Patienten gemessen wurden,ergab sich kein signifikanter Unterschied.
Ebensowenig zeigte sich eine Veränderung der TBG-Messungen bei 5 Patienten während des TRF-Testes.
Im weiteren wurden deshalb SHBG und TBG nur noch im Nüchternserum bestimmt.
Im Unterschied zum TRF-Test stellte sich beim HCG-Test eine signifikante Erniedrigung des SHBG-Nüchternwertes von 6.4mg/l auf 4.9mg/l dar,dagegen veränderte sich das TBG während des HCG-Testes nicht signifikant (17.6 und 16µg/ml).
Der HCG-Test war bei einem 5-jährigen adipösen,dysmorph erscheinenden Knaben durchgeführt worden.

4.2 SHBG bei hypothyreoter Stoffwechsellage

Eine hypothyreote unbehandelte Stoffwechsellage ließ sich aus verständlichen Gründen nur in sehr wenigen Fällen erfassen.In 3 Fällen konnte bestätigt werden,daß SHBG bei Hypothyreose erniedrigt ist,wie auch aus der Literatur hervorgeht,(Tabelle 2).

Im Fall Nr.17,wo bei Hypothyreose unter Substitutionsbehandlung ein T_4 von 4,0µg/l gemessen wurde,lag das SHBG mit 0,5mg/l extrem niedrig.Dies legt den Verdacht nahe,daß eine euthyreote Stoffwechsellage noch nicht erreicht wurde.
In diese Beobachtungen nicht einzuordnen ist der Fall Nr.15, wo bei einem 11-jährigen minderwüchsigen Mädchen bei normalem TRF-Test T_4 mit 2,8µg/l erniedrigt war und SHBG mit 7,4mg/l im Normalbereich lag.

4.3 SHBG bei hyperthyreoter Stoffwechsellage

Die SHBG-Werte in Fällen von hohem T_4 bei supprimiertem TRF-Test lagen oberhalb des SHBG der Altersgruppe nach SCHEEL, wie in Tabelle 3 dargestellt ist.Diese Ergebnisse stimmen überein mit STAUB (1978) und OLIVO (1970).
Im Fall Nr.33 dagegen,wo bei einem 16-jährigen an einem Schilddrüsencarcinom operierten Mädchen unter Substitutionsbehandlung ein T_4 von 13,5µg/l gemessen wurde,lag das SHBG mit 4,1mg/l im Normalbereich.
Normale SHBG-Spiegel bei hyperthyreoter Stoffwechsellage fanden sich außerdem bei zwei minderwüchsigen Kindern,Nr.19 und Nr.60.

4.4 Niedrige SHBG-Werte bei unauffälligen Schilddrüsenparametern (Tabelle 4)

Auffallend niedrige SHBG-Werte (<2mg/l) fanden sich bei Knaben in zwei Fällen von Hochwuchs,Nr.59 und Nr.68,und einem Fall mit Diabetes insipidus,Nr.66.
Bei einem Patienten mit Gynäkomastie,Nr.63,konnte SHBG überhaupt nicht nachgewiesen werden.
Bei Mädchen wurden extrem niedrige SHBG-Werte (≤2mg/l) in

jeweils einem Fall mit Struma,Nr.18,Hochwuchs,Nr.21,Cushing-Syndrom,Nr.32,und Turner-Syndrom,Nr.35,gemessen.
SHBG-Messungen unterhalb der Altersnorm (<3mg/l) ergaben sich bei Mädchen außerdem bei Nr.9 mit akuter lymphatischer Leukämie,Nr.16 mit Pubertas praecox,Nr.18 mit Verdacht auf Hypoparathyreoidismus mit Struma 2°.
In allen 5 Fällen mit Turner-Syndrom fielen die ShBG-Messungen ebenfalls niedrig aus.

4.5 Hohe SHBG-Spiegel bei normalem TRF-Test (Tabelle 5)
Hohe SHBG-Spiegel bei normalem ThF-Test wurden bei 15 Kindern gemessen,von denen 12 minderwüchsig waren.Die T_4-Werte lagen normal bis erhöht.

4.6 Korrelation von SHBG und TBG,Altersabhängigkeit (Tab.6)
Korrelationen von SHBG und TBG ließen sich nicht nachweisen, auch nicht innerhalb einzelner Altersgruppen.Ebensowenig ließ sich eine Korrelation von TBG und T_4 aufzeigen.
Bei Mädchen deutet sich der Trend eines SHBG-Serumspiegelabfalles im Verlauf der Pubertät an ohne statistische Signifikanz.
Bei Jungen ist dieser Trend nicht erkennbar.
Eine Altersabhängigkeit der TBG-Spiegel ließ sich nicht nachweisen,(Tabelle 6).
Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen SHBG und T_4 bei der Gesamtheit der untersuchten Personen ließ sich ebenfalls nicht nachweisen,(Abb.1).
Lediglich bei der Auswahl echter hypo-bzw.hyperthyreoter Stoffwechsellagen an Hand des ThF-Testes ließen sich die bereits beschriebenen SHBG-Veränderungen aufzeigen.

Tabelle 1 Einzelergebnisse nach Alter geordnet

Patienten Nr. ♀	Alter Jahre	Diagnose	TSH vor TRF (µE/ml)	max.TSH nach TRF (µE/ml)	SHBG (mg/l) vor Stimulation	SHBG (mg/l) nach Stimulation	TBG (µg/100ml) vor Stimulation	TBG (µg/100ml) nach Stimulation	T_4 (µg/l)
1	0,4	Verdacht auf Hyperthyreose	2,6	10,2	6,6	-	17,6	-	17,5
2	2	Minderwuchs	3,8	17,5	9,8	-	15,9	-	8,2
3	4	Entwicklungsverzögerung	1,2	16,5	6,1	6,6	11,8	-	12,0
4	5	Minderwuchs	3,3	9,3	2,9	5,3	13,6	-	12,0
5	6	Minderwuchs	1,8	15,2	13,8	-	12,5	-	7,6
6	7	Hyperthyreose	1,7	8,6	9,9	8,4	9,1	-	15,2
7	7	Minderwuchs	4,0	16,0	3,2	3,0	7,9	-	7,0
8	8	Pubertas praecox	1,7	14,0	8,7	8,1	13,4	-	6,3
9	8	Akute lymphat.Leukämie	1,3	10,0	2,4	2,3	10,4	-	7,6
10	8,5	Hyperthyreose	3,0	28,0	5,6	5,4	15,6	-	10,0
11	9,5	Minderwuchs	3,8	17,5	7,9	-	15,1	-	9,0
12	10	Spongioblastom	2,2	12,5	6,0	4,9	16,5	-	9,0
13	10	Hyperthyreose	2,4	11,0	4,7	5,4	10,8	-	9,0
14	11	Athyreose	1,0	1,5	8,6	-	13,7	-	13,2
15	11	Minderwuchs	2,5	12,2	7,4	6,4	13,9	-	2,8
16	11,5	Pubertas praecox	2,1	14,5	2,6	-	11,8	-	5,5
17	12	Hypothyreose	2,4	15,2	0,5	-	15,8	-	4,0
18	12	Struma	1,0	8,8	2,0	-	13,8	-	7,0
19	12	Minderwuchs	<0,2	4,3	3,5	3,8	13,0	-	8,1
20	12	Struma	2,0	6,5	7,8	-	14,9	-	14,2
21	12,5	Hochwuchs	0,6	8,6	1,5	-	12,8	-	7,0
22	12,5	Turner	2,6	18,0	2,6	-	17,7	15,8	11,0
23	12,5	Minderwuchs	2,8	11,9	16,2	-	12,1	13,5	5,0

Tabelle 1

Patienten Nr. ♀	Alter Jahre	Diagnose	TSH vor TRF (µE/ml)	max.TSH nach TRF (µE/ml)	SHBG (mg/l) vor Stimulation	SHBG (mg/l) nach Stimulation	TBG (µg/100ml) vor Stimulation	TBG (µg/100ml) nach Stimulation	T_4 (µg/l)
24	13	-	2,1	18,0	4,7	-	9,8	-	4,8
25	13	Turner	4,3	16,5	3,0	-	14,4	13,0	9,2
26	13,5	Minderwuchs	1,5	16,0	9,5	8,1	12,1	-	9,8
27	13,5	Turner	1,9	13,2	2,3	-	16,0	-	12,5
28	14	Verdacht auf Hypothyreose	4,7	12,0	2,2	-	13,3	14,7	9,0
29	14,5	Minderwuchs	3,0	20,0	8,2	-	11,7	-	4,0
30	14,5	Struma	1,8	17,0	3,6	-	13,9	-	7,8
31	15	Minderwuchs	0,7	3,0	13,9	-	19,9	-	9,2
32	15	Cushing	2,4	10,0	1,3	1,6	14,5	-	9,7
33	16	Op.Schilddrüsen-Ca.	1,0	1,0	4,1	3,9	14,3	-	13,5
34	17	Minderwuchs	1,4	5,0	12,7	11,1	16,2	-	9,0
35	17,5	Turner	2,8	17,6	2,0	-	12,4	-	9,6
36	17,5	Turner	4,1	9,4	4,3	-	14,9	-	8,9

Tabelle 1

Patienten Nr. ♂	Alter Jahre	Diagnose	TSH vor TRF (µE/ml)	max.TSH nach TRF (µE/ml)	SHBG (mg/l) vor Stimulation	SHBG (mg/l) nach Stimulation	TBG (µg/100ml) vor Stimulation	TBG (µg/100ml) nach Stimulation	T_4 (µg/l)
37	0,5	Hypotonus	0,8	10,0	9,6	-	14,3	-	13,5
38	1	V.a.Hypothyreose	5,2	25	8,4	-	15,3	-	7,2
39	2	Minderwuchs	0,8	6,2	14,8	-	14,4	-	7,6
40	4	Minderwuchs	1,6	8,5	12,7	-	14,8	-	12,5
41	6	Minderwuchs	0,5	6,0	11,8	10,9	10,8	-	7,3
42	7	Minderwuchs	2,5	12,0	8,6	8,4	8,7	-	6,6
43	8,5	Struma	1,1	11,6	9,5	10,4	9,7	-	4,5
44	9	Minderwuchs	5,1	24,0	7,5	6,6	13,7	-	5,0
45	9	Minderwuchs	4,0	23,0	4,1	-	15,3	-	6,0
46	10	Hypothyreose	>80,0	>80,0	2,8	-	16,6	-	2,7
47	11	Pubertas praecox	1,8	15,0	9,6	8,2	13,2	-	7,4
48	11	AGS	0,8	8,0	5,7	-	12,2	-	11,5
49	11	Minderwuchs	1,6	8,9	13,9	-	15,4	-	10,5
50	11	Minderwuchs	1,7	10,0	0,2	-	13,1	13,0	10,5
51	11,5	Minderwuchs	2,3	11,8	8,6	-	15,5	-	10,0
52	12	Adipositas	3,4	18,0	4,1	-	13,9	-	11,5
53	12	Hypophys.Minderwuchs	0,2	0,2	14,0	13,0	13,6	-	15,0
54	12,5	Diabetes	1,4	2,3	3,9	-	15,5	-	2,7
55	12,5	Struma	1,4	11,5	6,6	-	14,1	-	9,2
56	12,5	Hyperthyreose	0,9	3,0	9,2	8,4	9,8	-	11,5
57	13	Hochwuchs	2,2	9,0	8,2	8,3	7,5	-	7,2
58	13,5	Hypophys.Minderwuchs	1,0	2,5	12,3	11,3	13,0	-	8,0
59	13,5	Hochwuchs	0,7	5,6	1,0	-	13,3	-	7,0

Tabelle 1

Patienten Nr. ♂	Alter Jahre	Diagnose	TSH vor TRF (µE/ml)	max.TSH nach TRF (µE/ml)	SHBG (mg/l) vor	SHBG (mg/l) nach Stimulation	TBG (µg/100ml) vor	TBG (µg/100ml) nach Stimulation	T_4 (µg/l)
60	13,5	Minderwuchs u.Hyperthyreose	1,8	2,0	3,8	-	13,1	-	12,5
61	14,5	Minderwuchs	0,7	11,5	10,4	-	10,5	-	8,2
62	14,5	Minderwuchs	1,5	11,5	6,7	-	10,5	-	7,2
63	15	Gynäkomastie	1,6	10,5	0.0	0,0	13,6	-	8,3
64	15	Hyperthyreose	0,95	0,7	7,6	7,8	13,0	-	7,4
65	15	Minderwuchs	3,5	13,0	9,3	8,9	12,5	-	7,6
66	15	Diabetes insipidus	2,3	13,0	0,5	0,7	13,0	-	10,5
67	15,5	Minderwuchs	3,4	8,6	5,7	-	11,4	-	9,0
68	16	Hochwuchs	1,4	8,6	1,6	1,7	10,4	-	10,5
69	16	Minderwuchs	1,7	6,8	2,7	4,1	14,2	-	12,0
70	16	M.Addison	2,1	9,2	3,5	3,4	10,2	-	11,5
71	16	Minderwuchs	1,8	9,0	4,0	-	13,8	-	10,0
72	17	Minderwuchs	2,5	11,5	7,0	-	13,5	-	8,2
73	17	Minderwuchs	3,1	11,0	4,6	5,2	10,8	-	8,0
		HCG-Test:							
♂	5	Adipositas, Dysmorphie	-	-	6,4	4,3	17,6	16,5	-

Tabelle 2 SHBG bei Hypothyreose

Pat.Nr.	Alter Jahre	Diagnose	T_4 (µg/l)	SHBG (mg/l)	TSH (µE/ml) nücht.	TSH (µE/ml) max.	TBG (µg/100ml)
17 w	12	Hypothyreose	4,0	0,5	2,4	15,2	15,8
46 m	10	Mi.wuchs	2,7	2,8	<80,0	<80,0	16,6
54 m	12 1/2	Diabetes	2,7	3,9	1,4	2,3	15,5

Tabelle 3 SHBG bei Hyperthyreose

Pat.Nr.	Alter Jahre	Diagnose	SHBG (mg/l)	SHBG der Altersgruppe nach Scheel	T_4 (ng/l)	TSH (nE/ml) nücht.	TSH (nE/ml) max.	TBG (ng/100ml)
14 w	11	Athyreose (subst.)	8,6	6,3 - 8,8	13,2	1,0	1,5	13,7
20 w	12	Struma	7,8	"	14,2	2,0	6,5	14,9
31 w	15	Minderwuchs	13,9	"	9,2	0,7	3,0	19,9
34 w	17	Minderwuchs	12,7	"	9,0	1,4	5,0	16,2
53 m	12	Hyp.Mi.wu.	14,0	3,0 - 5,6	15,0	0,2	0,2	13,6
56 m	$12^1/2$	Hyperthyreose	9,2	"	11,5	0,9	3,0	9,8
58 m	$13^1/2$	Hyp.Mi.wu.	12,3	"	8,0	1,0	2,5	13,0
64 m	15	Hyperthyreose	7,6	"	7,4	0,95	0,7	13,0

Tabelle 4 Niedrige SHBG-Messungen bei unauffälliger Schilddrüsenfunktion

Pat.Nr.	Alter Jahre	Diagnose	SHBG (mg/l)	T_4 (µg/l)	TSH (µE/ml) nücht.	TSH (µE/ml) max.	TBG (µg/100ml)
9 w	8	Akute lymph.Leuk.	2,4	7,6	1,3	10,0	10,4
16 w	11 1/2	Pub.praec.	2,6	5,5	2,1	14,5	11,8
18 w	12	V.a.Hypoparath.	2,0	7,0	1,0	8,8	13,8
21 w	12 1/2	Hochwuchs	1,5	7,0	0,6	8,6	12,8
22 w	12 1/2	Turner	2,6	11,0	2,6	18,0	17,7
25 w	13	Turner	3,0	9,2	4,3	16,5	14,4
27 w	13 1/2	Turner	2,3	12,5	1,9	13,2	16,0
28 w	14	V.a.Hypothyreose	2,2	9,0	4,7	12,0	13,3
32 w	15	Cushing	1,3	9,7	2,4	10,0	14,5
35 w	17 1/2	Turner	2,0	9,6	2,8	17,6	12,4
36 w	17 1/2	Turner	4,3	8,9	4,1	9,4	14,9
59 m	13 1/2	Hochwuchs	1,0	7,0	0,7	5,6	13,3
63 m	15	Gynäkomastie	0,0	8,3	1,6	10,5	13,6
66 m	15	Diabetes ins.	0,5	10,5	2,3	13,0	13,0
68 m	16	Hochwuchs	1,6	10,5	1,4	8,6	10,4

Tabelle 5 Hohes SHBG bei normalem TRH-Test

Pat.Nr.	Alter Jahre	Diagnose	SHBG (mg/l)	SHBG der Altersgruppe nach Scheel	T_4 (µg/l)	TSH (µE/ml) nücht.	TSH (µE/ml) max.	TBG (µg/100ml)
5 w	6	Minderwuchs	13,8	8,8	7,6	1,8	15,2	12,5
23 w	12 1/2	"	16,2	4,0 - 6,3	5,0	2,8	11,9	12,1
26 w	13 1/2	"	9,5	4,0 - 6,3	9,8	1,5	16,0	12,1
29 w	14 1/2	"	8,2	4,0 - 6,3	4,0	3,0	20,0	11,7
39 m	2	"	14,8	7,7	7,6	0,8	6,2	14,4
40 m	4	"	12,7	7,7	12,5	1,6	8,5	14,8
41 m	6	"	11,8	7,7	7,3	0,5	6,0	10,8
43 m	8 1/2	Struma	9,5	7,7	4,5	1,1	11,6	9,7
47 m	11	Pub.praec.	9,6	7,7	7,4	1,8	15,0	13,2
49 m	11	Mind erwuchs	13,9	7,7	10,5	1,6	8,9	15,4
51 m	11 1/2	Minderwuchs	8,6	7,7	10,0	2,3	11,8	15,5
57 m	13	Hochwuchs	8,2	3,0 - 5,6	7,2	2,2	9,0	7,5
61 m	14 1/2	Minderwuchs	10,4	3,0 - 5,6	8,2	0,7	11,5	10,5
65 m	15	Minderwuchs	9,3	3,0 - 5,6	7,6	3,5	13,0	12,5
72 m	17	Minderwuchs	7,0	3,0 - 5,6	8,2	2,5	11,5	13,5

Tabelle 6 Zur Frage der Korrelation von SHBG und TBG und deren Altersabhängigkeit

♀ Pat.Nr.	Alter Jahre	SHBG (mg/l)	TBG (µg/100ml)	♂ Pat.Nr.	Alter Jahre	SHBG (mg/l)	TBG (µg/100ml)
1	0,4	6,6	17,6	37	0,5	9,6	14,3
2	2	9,8	15,9	38	1	8,4	16,3
3	4	6,1	11,8	39	2	14,8	14,4
4	5	2,9	13,6	40	4	12,7	14,8
5	6	13,8	12,5	41	6	11,8	10,8
6	7	9,9	9,1	42	7	8,6	8,7
7	7	3,2	7,9	43	8,5	9,5	9,7
8	8	8,7	13,4	44	9	7,5	13,7
9	8	2,4	10,4	45	9	4,1	15,3
10	8,5	5,6	15,6	46	10	2,8	16,6
11	9,5	7,9	15,1	47	11	9,6	13,2
12	10	6,0	16,5	48	11	5,7	12,2
13	10	4,7	10,8	49	11	13,9	15,4
14	11	8,6	13,7	50	11	0,2	13,1
15	11	7,4	13,9	51	11,5	8,6	15,5
16	11,5	2,6	11,8	52	12	4,1	13,9
17	12	0,5	15,8	53	12	14,0	13,6
18	12	2,0	13,8	54	12,5	3,9	15,5
19	12	3,5	13,0	55	12,5	6,6	14,1
20	12	7,8	14,9	56	12,5	9,2	9,8
21	12,5	1,5	12,8	57	13	8,2	7,5
22	12,5	2,6	17,7	58	13,5	12,3	13,0
23	12,5	16,2	12,1	59	13,5	1,0	13,3
24	13	4,7	9,8	60	13,5	3,8	13,1
25	13	3,0	14,4	61	14,5	10,4	10,5
26	13,5	9,5	12,1	62	14,5	6,7	10,5
27	13,5	2,3	16,0	63	15	0	13,6
28	14	2,2	13,3	64	15	7,6	13,0
29	14,5	8,2	11,7	65	15	9,3	12,5
30	14,5	3,6	13,9	66	15	0,5	13,0
31	15	13,9	19,9	67	15,5	5,7	11,4
32	15	1,3	14,5	68	16	1,6	10,4
33	16	4,1	14,3	69	16	2,7	14,2
34	17	12,7	16,2	70	16	3,5	10,2
35	17,5	2,0	12,4	71	16	4,0	13,8
36	17,5	4,3	14,9	72	17	7,0	13,5
				73	17	4,6	10,8

Abb.1

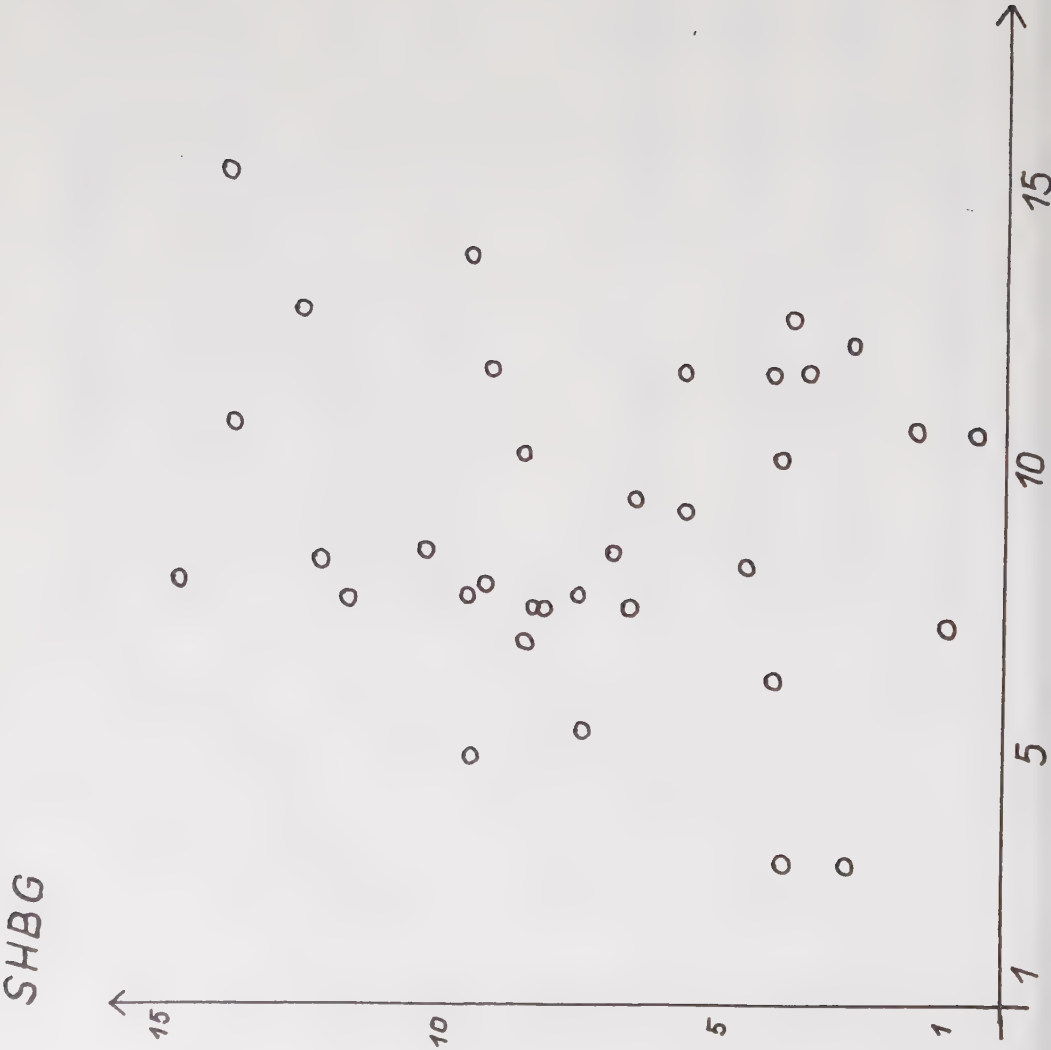


Abb. 7

5. DISKUSSION

5.1 Diskussion der Methoden

Bei der SHBG-Messung wurde innerhalb einer Serie jede Probe dreifach bestimmt,wobei der Intra Assay Variationskoeffizient 4,2% (n = 20) betrug.Von Serie zu Serie wurde ein Standardserum mitgeführt,der Inter Assay Variationskoeffizient bei 10 Bestimmungsserien betrug 4,4%.Gegenüber der Arbeit von SCHEEL (1979),der einen Inter Assay Variationskoeffizienten von 19% errechnete,ist durch den Wegfall der Dextran-Kohle-Behandlung (BLANK unveröffentlicht) eine deutliche Verbesserung eingetreten.Es wird durch die Beobachtungen von ROSNER u.a.(1974) bestätigt,daß die SHBG-Aktivität mit calciumhaltigen Puffern stabilisiert wird,und daß während der Dextran-Kohle-Behandlung des Serums endogenes Calcium in unterschiedlichem Grad entfernt wird.

Bei der TBG-Bestimmung betrug die Inter Assay Varianz des Kontrollserums in 3 Serien 4,7%.Jede Probe wurde als Doppelansatz mitgeführt,die Intra Assay Varianz für 20 Doppelbestimmungen entsprach 4,6%.

Beide Methoden erscheinen hiermit zur quantitativen Bestimmung des SHBG bzw.TBG auch für Einzelmessungen gut geeignet.

5.2 Diskussion des Patientengutes

Es ist bekannt,daß das SHBG bei gesunden Kindern beiderlei Geschlechts im Verlauf der Pubertät abfällt (GUPTA et al 1971b,SCHEEL 1979).In der vorliegenden Arbeit konnte nachträglich eine Pubertätsbestimmung älterer Mädchen und Jungen nicht vorgenommen werden,da das verwendete Serum aus länger zurückliegenden Routineuntersuchungen des Hormonla-

bors stammte.Bei der Interpretation der SHBG-Messungen wurden daher die von SCHEEL (1979) ermittelten SHBG-Durchschnittswerte gesunder Kinder der Pubertätsstadien zum Vergleich herangezogen,in denen sich die Kinder mit Hormonstörungen dem Alter nach befunden haben könnten.
Zur statistischen Auswertung der SHBG-,TBG-und T_4-Ergebnisse wirkte sich erschwerend aus,daß die Anzahl der Patienten sehr gering war,die hinsichtlich Alter,Geschlecht,Endokrinopathie und Therapie einheitlich war.Teilweise beziehen sich deshalb die hier getroffenen Aussagen auf einzelne Individuen als selbständige endokrinologische Einheiten.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

Veränderungen der SHBG-bzw.TBG-Spiegel im TRF-Test ließen sich nicht nachweisen.Die kurze Zeitdauer des TRF-Testes (120 min.) reicht wohl für eine möglicherweise langfristige Synthese dieser Proteine über die Leber nicht aus.Immerhin handelt es sich nicht um Hormone,die innerhalb kurzer Zeit aus ihrem Reservoir ausgeschüttet werden können.
Bei dem sich über mehrere Tage erstreckenden HCG-Test erklärt sich der Abfall des SHBG-Spiegels sekundär durch Stimulation der Testosteron-Synthese in den Leydig'schen Zellen.Eine Beeinflussung des TBG-Spiegels wurde nicht festgestellt. Dahingegen beobachtete FEDERMAN (1958),daß Androgene den TBG-Spiegel senken,ein umgekehrter Effekt wurde durch Östrogenzufuhr erreicht (HORN et al 1977).
Es ist bekannt,daß Schilddrüsenhormon Einfluß auf die Protein-Synthese nimmt,was nach neueren Untersuchungen sowohl die mikrosomale Translation als auch die Transskription be-

trifft.Bei Tieren wurde nachgewiesen,daß Schilddrüsenhormon die Synthese verschiedener Proteine fördert,einschließlich spezifischer Enzyme wie Steroidreduktasen und Cortisol-bindendes Globulin (GALA 1966).

In dieser Arbeit konnte ein Einfluß des Schilddrüsen-Hormonhaushalts nur auf SHBG,nicht jedoch auf TBG bestätigt werden: Bei durch den TRF-Test gesicherter Hypothyreose lag das Serum-SHBG niedriger als der Altersnorm entsprechend.In Übereinstimmung mit dem erhöhten Spiegel ungebundenen Testosterons steht die gesteigerte metabolische Ausscheidungsrate des Testosterons bei Hypothyreose,die von CRÉPY et al (1967) gemessen wurde.Bei Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage (Substitution nach Strumektomie bei Fall 33) fanden sich normale SHBG-Werte.

Die bei Hyperthyreose bekannten hohen SHBG-Spiegel ließen sich ebenfalls bestätigen.Auch bei exogen hyperthyreoter Stoffwechsellage durch zu hohe Substitution eines Falles mit Athyreose (Nr.14) lag das SHBG erhöht.STAUB et al (1978) beschrieben eine Normalisierung des SHBG bei mit Radiojod erfolgreich behandelter Hyperthyreose.

Die oben aufgeführten Zusammenhänge ließen sich nur in den Fällen aufzeigen,in denen der TRF-Test eine Hypo-bzw.Hyperthyreose sicherte.Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen SHBG und T_4 ohne Selektion nach dem TRF-Test besteht nicht (Abb.1).

OLIVO et al (1970) diskutierten den Mechanismus,über den die Schilddrüsenfunktion die Höhe des spezifischen Testosteron-bindenden Proteins beeinflussen könnte: Bei Hyperthyreose entweder über eine verminderte Abbaurate des Bindungsproteins

bei konstanter Produktionsrate oder wahrscheinlicher durch eine gesteigerte Rate der Protein-Synthese selbst.Ein anderer möglicher Mechanismus könnte eine Wirkung von Schilddrüsenhormon auf Östrogen sein,das bekanntlich den SHBG-Spiegel erhöht.Es gibt Hinweise über Veränderungen der Östrogenmetabolite im Urin bei Hyperthyreose (FISHERMAN et al 1962).

Bei anderen Endokrinopathien fanden sich in keinem Fall von der Norm abweichende TBG-Spiegel.Dagegen fanden sich hohe SHBG-Spiegel bei 15 minderwüchsigen Kindern mit normalen Schilddrüsenparametern.Möglicherweise ist durch die Bindung an SHBG die wachstumsfördernde Wirkung des freien Tesosterons reduziert.Eine andere Erklärung wäre,daß bei niedrigem STH-Spiegel die hemmende Wirkung auf das SHBG herabgesetzt ist.Umgekehrt beobachteten DE MOOR et al (1972) unter STH-Therapie minderwüchsiger Kinder einen Abfall der SHBG-Aktivität.In diesem Zusammenhang lassen sich auch die auffallend niedrigen SHBG-Werte von drei Patienten mit Hochwuchs sehen (Nr.21,59 und 68).

Das in allen fünf Fällen von Turner-Syndrom gemessene niedrige Serum-SHBG srgibt sich möglicherweise aus dem Östrogendefizit.

Umgekehrt könnte der inhibitorische Effekt androgener Steroide bei Cushing-Syndrom (Nr.32) und cortisontherapierter lymphatischer Leukämie auf das SHBG Einfluß nehmen.

Bei Pubertas praecox fanden sich widersprechende Ergebnisse, (hohes SHBG bei Fall Nr.47,niedriges SHBG bei Fall Nr.16), die möglicherweise durch unterschiedliche Plasmatestosteron-Spiegel bedingt sind.

Der einzige Fall,wo SHBG unterhalb der Nachweisgrenze liegt, betrifft einen 15-jährigen Jungen mit Gynäkomastie (Nr.63). Demnach können hier Östrogen und Testosteron voll biologisch wirksam werden,da sie nur in freier Form vorliegen;aus ungeklärten Gründen überwiegt klinisch der Östrogeneinfluß.
Eine statistisch signifikante Altersabhängigkeit von SHBG und TBG ließ sich nicht aufzeigen,lediglich bei Mädchen deutet sich der Trend eines SHBG-Abfalls während der Pubertät an (Tabelle 6).
Im Gegensatz zu SCHEEL (1979),der bei normalem Untersuchungsgut einen signifikanten Abfall des Serum-SHBG bei Mädchen während der Pubertät nachwies,beeinflußten hier sicherlich die verschiedenen Endokrinopathien die Altersabhängigkeit der Untersuchungsergebnisse.
Einschränkend muß noch einmal darauf hingewiesen werden,daß Thyroxin-bindendes Globulin zwar das wichtigste Transportprotein im Schilddrüsen-Hormonhaushalt ist,jedoch auch Präalbumin und Albumin an der Thyroxinbindung beteiligt sind, hier aber nicht berücksichtigt werden konnten.
Eine Korrelation zwischen T_4 und TBG ließ sich nicht aufzeigen,was ROBBINS (1957) ebenfalls nicht gelungen war.Es wurden Fälle beschrieben,wo TBG komplett fehlte,ohne daß damit eine Schilddrüsen-Funktionsstörung verbunden war.
Geschlechtsunterschiede in der Höhe der TBG-Spiegel konnten in dieser Arbeit nicht festgestellt werden.Zum gleichen Resultat kamen HORN et al (1977).Abgesehen von der bekannten Östrogenwirkung z.B.in der Gravidität scheint der TBG-Spiegel im natürlichen Hormonhaushalt eher von anderen Faktoren

als den Sexualhormonen gesteuert zu werden.Dafür sprechen die fehlenden Geschlechtsunterschiede,die fehlenden zyklischen Schwankungen bei Frauen im generationsfähigen Alter und die zweigipflige Altersabhängigkeit,wobei TBG trotz Östrogenabfall in der Menopause ansteigt (BRAVERMANN 1966).

6. ZUSAMMENFASSUNG

Aus der Literatur sind mehrere Beobachtungen bekannt,die über einen Zusammenhang zwischen Schilddrüsen-und Sexualhormonhaushalt berichten.

Die vorliegende Arbeit untersucht den Zusammenhang zwischen den Transportproteinen SHBG und TBG,dabei wurden T_4 und TRF-Test mit einbezogen.Untersucht wurden Sera von Kindern mit Schilddrüsenkrankheiten und anderen Endokrinopathien.

Die Ergebnisse werden nachfolgend kurz zusammengefaßt:

1. Die angewandten Methoden zur quantitativen Bestimmung des SHBG und TBG sind auch für Einzelmessungen gut geeignet. Bei der SHBG-Bestimmung wurde durch den Wegfall der Dextran-Kohle-Behandlung nach unveröffentlichten Beobachtungen von BLANK eine Verbesserung erzielt.

2. Veränderungen der SHBG-und TBG-Spiegel im TRF-Test lassen sich nicht nachweisen.

Im HCG-Test fällt das Serum-SHBG ab,der TBG-Spiegel bleibt unbeeinflußt.

3. Aus der Literatur bekannte Beobachtungen,wonach das Serum-SHBG bei Hypothyreose erniedrigt,bei Hyperthyreose erhöht ist,lassen sich bestätigen.

4. Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen SHBG und T_4 besteht nicht,ebenfalls nicht zwischen SHBG und TBG. Eine Veränderung der TBG-Spiegel bei Schilddrüsenerkrankungen ließ sich nicht nachweisen.

5. Niedrige SHBG-Werte bei unauffälliger Schilddrüsen-Stoffwechsellage fanden sich beim Turner-Syndrom,bei Hochwuchs und Cushing-Syndrom.Bei einem Fall von Gynäkomastie war SHBG

unterhalb der Nachweisgrenze.

Bei Pubertas praecox wurden unterschiedliche SHBG-Spiegel gemessen.

Hohe SHBG-Spiegel ergaben sich in vielen Fällen von Minderwuchs.

7. LITERATURVERZEICHNIS

ALFSEN,A.: Etude de la liaison testosterone-serumalbumine et l'action de l'heptane sur la molecule de serum-albumine. C.R.Lab.Carlsberg 33, 415 (1963)

ANDERSON,D.C.: Sex-hormone-binding-globulin Clin.Endocr.(Oxf.) 3, 68-96 (1974)

ATTANASIO,A.,MC CAFFERTY,E.,JENDRICKE,K.,KAGER,K.,GUPTA,D., and BIERICH,J.R.: The effect of gonadotropins on the "androgen status"in boys with undescended testes. Acta endocr.(Kbh.) Suppl.173, 167 (1973)

AUGUST,G.P.,TKACHUK,M.and GRUMBACH,M.M.: Plasma testosterone-binding affinity and testosterone in umbilical cord plasma,late pregnancy,prepubertal children and adults. J.Clin.Endocr.29, 891-899 (1969)

BARBOSA,J.,SEAL,U.S.and DOE,R.P.: Effects of steroids on plasma proteins progestational agents. J.Clin.Endocr.Metab.,32, 547-554 (1971)

BEIERWALTES,W.H.and ROBBINS,J.: Familial increase in the thyroxine-binding sites in serum alpha globulin. J.Clin.Invest.,38, 1683-1688 (1959)

BLANK,B.: Isolierung und quantitative Bestimmung des menschlichen sexualhormonbindenden Globulins. Diplomarbeit im Fachbereich Chemie der Universität Tübingen, Tübingen 1975.

BRAVERMANN,L.E.,DAWBER,N.A.und INGBAR,S.H.: Observations concerning the binding of thyroid hormones in sera of normal subjects of varying ages. J.Clin.Invest.,45, 1273 (1966)

BRAVERMANN,L.E.and INGBAR,S.H.: Effects of norethandrolone on the transport in serum and peripheral turnover of thyroxine. J.Clin.Endocr.Metab.,27, 389-396 (1967)

BURKE,C.W.and ANDERSON,D.C.: Sex-hormone-binding globulin is an amplifier. Nature 240, 38-40 (1972)

CAVALIERI,R.R.,MOSER,C.,MARTIN,P.,SHAMES,D.and PEREZ-MENDEZ,V.: Kinetics of renal uptake of L-trijodothyronine in man. In: Thyroid Hormone Met.,ed.by W.A.Harland and J.S.Orr, pp. 307-318.Academic Press,London (1975)

CORVOL,P.L.,CHAMBACH,A.,RODBORD,P.and BARDIN,C.W.: Physical properties and binding capacity of testosterone-estradiol binding globulin in human plasma,determined by polyacrylamide gel electrophoresis. J.Biol.Chem.246, 3435-3443 (1971)

CRÉPY,O.,DRAY,D.and SEBAOUN,C.R.: Acad.Sci.(Paris) 264: 2651,1967.

DE MOOR,P.,HEYNS,W.and BOUILLON,R.: Growth hormone and the steroid binding beta-globulin of human plasma. J.Steroid Biochem.3, 593-600 (1972)

DICKINSON,P.,ZINNEMAN,H.N.,SWAIM,W.R.: Effects of testosterone treatment on plasma proteins and amino acids in men. J.Clin.Endocr.Metab.,29, 837-841 (1969)

EIK-NES,K.,SCHELLMAN,J.A.,LUMRY,R.and SAMUELS,L.T.: Binding of steroids to protein.First solubility determinations. J.Biol.Chem.,206, 411-419 (1954)

FEDERMAN,D.D.,ROBBINS,J.and RALL,J.E.: Effect of methyltestosterone on thyroid function,thyroxine metabolism and thyroxine-binding protein. J.Clin.Invest.,37, 1024-1030 (1958)

FELDMAN,E.B.and CARTER,A.C.: Endocrinologic and metabolic effects of 17-alpha-methyl-19-testosterone in women. J.Clin.Endocr.Metab.,20, 842-857 (1960)

FINK,C.W.,FERGUSON,J.L.and SMILEY,J.D.: Effect of hyperthyroidism on collagen metabolism. J.Lab. & Clin.Med.,6, 950-959 (1967)

FISHER,D.A.,DUSSAULT,J.H.,FOLEY,T.P.,KLEIN,A.H.,LAFRANCHI,S., LARSEN,P.R.and MITCHELL,M.L.,MURPHY,W.H.and WALFISH,P.G.: Screening for congenital hypothyroidism: Results of screening 1 million North American infants. J.Pediatrics,94, 700-705 (1979)

FISHMAN,J.,HELLMAN,L.,ZUMOFF,B.and GALLAGHER,T.F.: J.Clin.Endocr. 22: 389, 1962

GALA,R.R.und WESTPHAL,H.:
Endocrinology 79: 55,1966

GAMSTEDT,A.,JÄRNEROT,G.,KAGEDAL,B.and SÖDERHOLM,B.: Corticosteroids and Thyroid Function.
Acta Med.Scand. 205, 379-383 (1979)

GERSHENGORN,M.C.,GLINOER,D.,FOX,S.H.and ROBBINS,J.: Thyroxine-binding globulin synthesis by hepatocarcinoma cells in continous culture: Effect of physiological concentrations of thyroxine.
Biochem.Biophys.Res.Commun.,71, 76-82 (1976)

GERSHENGORN,M.C.,GLINOER,D.and ROBBINS,J.: Transport and Metabolism of Thyroid Hormones.The Thyroid Gland,ed.by De Vissher.
Raven Press,New York, 81 121 (1980)

GERSHENGORN,M.C.,LARSEN,P.R.and ROBBINS,S.J.: Radioimmunoassay for serum thyroxine-binding globulin: Results in normal subjects and in patients with hepatocellular carcinoma.
J.Clin.Endocr.Metab.,41, 907-911 (1976)

GLINOER,D.,DELANGE,F.,FERNANDEZ-DEVILLE,M.,LAGASSE,R.and ERMANS,A.M.: Relationship between direct measurement of free T_4 and free T_4 index calculated from TBG.
In: Proceedings of the International Symposium on Free Hormones,Venice,Italy.Excerpta Med.,Amsterdam (in press) (1979)

GLINOER,D.,GERSHENGORN,M.C.,DUBOIS,A.and ROBBINS,J.: Stimulation of thyroxine-binding globulin synthesis by isolated Rhesus Monkey hepatocytes after in vivo beta-estradiol administration.
Endocrinology,100, 807-813 (1977)

GLINOER,D.,GERSHENGORN,M.C.and ROBBINS,J.: Thyroxine-binding globulin biosynthesis in isolated monkey hepatocytes. Biochem.Biophys.Acta,418, 232-244 (1976)

GLINOER,D.,MC GUIRE,R.A.,DUBOIS,A.,COGAN,J.P.,ROBBINS,J.and BERMAN,M.: Thyroxine-Binding Globulin Metabolism in Rhesus Monkeys: Effect of Hyper-and Hypothyroidism. Endocrinology Vol.104, 175-182 (1979)

Gupta,D.,Huenges,R.and RAGER,K.: Studies on testosterone-protein reactions in children in relation to their sexual maturation. Acta endocr.(Kbh.) Suppl.152, 24 (1971 b)

GUPTA,D.,RAGER,K.,ATTANASIO,A.,KLEMM,W.and EICHNER,M.: Sex steroid hormones during multiphase pubertal development. J.Steroid Biochem.,6, 859 (1975)

HANSSON,V.,LARSON,J.and REUSCH,E. : Physiochemical properties of 5-alpha-dihydrotestosterone-binding protein in human serum. Steroids,20 , 555-574 (1972)

HORN,K.,KUBICZEK,TH.,PICKARDT,C.R.and SCRIBA,P.C.: Thyroxin-bindendes Globulin TBG: Präparation,radioimmunologische Bestimmung und klinisch-diagnostische Bedeutung. Klin.Wschr.55, 881-894 (1977)

INADA,M.and STERLING,K.: Thyroxine transport in thyreotoxicosis and hypothyroidism. J.Clin.Invest.,46, 1442 (1967)

KAGEDAL,B.and KALLBERG,M.: Determination of thyroxine-binding globulin in human serum by single radial immunodiffusion and radioimmunoassay. Clin.Chem.,23, 1694-1699 (1977)

KORCEK,L.and TABACHNICK,M.: Further characterization of human thyroxine-binding globulin.
Biochem.Biophys.Acta,371, 323-337 (1974)

MARSHALL,J.S.,GREEN,A.M.,PENSKY,J.,WILLIAMS,J.,ZINN,A.and CARLSON,D.A.: Measurement of circulating desialylated glycoprotein and correlation with hepatocellular damage.
J.Clin.Invest.,54, 555-562 (1974)

MARSHALL,J.S.and PENSKY,J.: Studies on thyroxine-binding globulin (TBG).
III.Some physical characteristics of TBG and its interactions with thyroxine.
Arch.Biochem.Biophys.,146, 76-83 (1971)

MERCIER,C.,ALFSEN,A.and BAULIEU,E.E.: A testosterone binding globulin.Proceedings of the Second Symposium on Steroid Hormones.
Exc.Med.I.C.S.,101, 212 (1966)

MERCIER-BODARD,C.,ALFSEN,A.and BAULIEU,E.E.: Sex steroid binding plasma protein.
Acta Endocr.(Kbh.) Suppl.,147, 204-224 (1970)

MURPHY,B.E.P.: Binding of testosterone and estradiol in plasma.
Canad.J.Biochem.,46, 299-302 (1968)

Nilsson,S.F.and PETERSON,P.A.: Studies on thyroid hormone-binding proteins.I.The subunit structure of human thyroxine-binding globulin and its interaction with ligands.
J.Biol.Chem.,250, 8543-8553 (1975)

OLIVO,J.,SOUTHREN,A.L.,GORDON,G.C.and TOCHIMOTO,S.: Studies of the protein binding of testosterone in plasma in disorders of thyroid function: effect of therapy.
J.Clin.Endocr.,31, 539-545 (1970)

OPPENHEIMER,J.H.and WERNER,S.C.: Effect of prednisone on thyroxine-binding proteins.
J.Clin.Metab.,26, 715-721 (1966)

PEARLMAN,W.: Measurement of testosterone-binding sites.
Acta Endocr.Suppl.,147, 225 (1971)

REFETOFF,S.,FANG,V.S.and MARSHALL,J.S.: Studies on human thyroxine-binding globulin.
IX.Some physical,chemical and biological properties of radioiodinated TBG and partially desialylated TBG.
J.Clin.Invest.,56, 177-187 (1975)

REFETOFF,S.,ROBIN,N.I.and ALPER,C.A.: Study of four new kindreds with inherited thyroxine binding globulin abnormalities: Possible mutations of a single gene locus.
J.Clin.Invest.,51, 848-867 (1972)

REICHLIN,S.and UTIGER,R.D.: Regulation of the pituitary-thyroid axis in man: Relationship of TSH concentration to concentration of free and total thyroxine in plasma.
J.Clin.Endocr.Metab.,27, 251-255 (1967)

ROBBINS,J.: Thyroxine-binding proteins.
In: Trace Components of Plasma: Isolation and Clinical Significance,edited by G.A.Jamieson and T.J.Greenwalt, pp.331-350,Alan R.Liss,New York (1976)

ROBBINS,J.,CHENG,S.Y.,GERSHENGORN,M.C.,GLINOER,D.,CAHNMANN,H.J. and EDELHOCH,H.: Thyroxine transport proteins of plasma. Molecular properties and biosynthesis.
Recent Prog.Horm.Res.,34, 477-519 (1978)

ROBBINS,J.and RALL,J.E.: The iodine-containing hormones.
Hormones in Blood,edited by C.H.Gray and A.L Bacharach, pp.383-490,Academic Press,London (1967)

ROBBINS,J.and RALL,J.E.: The interaction of thyroid hormones andprotein in biological fluids.
Recent Prog.Horm.Res.,13, 161 (1957)

ROBBINS,J.and RALL,J.E.: Proteins associated with the thyroid hormones.
Physiol.Rev.,40, 415-489 (1960)

ROSENBAUM,W.,CHRISTY,N.P.and KELLY,W.G.: Electrophoretic evidence for the presence of an estrogen-binding beta-globulin in human plasma.
J.Clin.Endocr.,26, 1399-1403 (1966)

RODENFIELD,R.L.: Plasma testosterone binding globulin and indexes of the concentration of unbound plasma androgen in normal and hirsuite subjects.
J.Clin.Endocr.,32, 717-728 (1971)

ROSNER,W.: A simplified method for the quantitative determination of testosterone-estradiol-binding-globulin activity in human plasma.
J.Clin.Endocr.,34, 983-988 (1971)

ROSNER,W.and DEAKINS,S.M.: Testosterone binding globulin in human plasma.Studies on sex distribution and specifity.
J.Clin.Invest.,47, 2109 (1968)

ROSNER,W.,CHRISTY,N.P.and KELLY,W.G.: Partial purification and preliminary characterization of estrogen binding globulin from human plasma.
Biochemistry (Wash.),8, 3100-3108 (1969)

RUDORFF,K.H.,HERRMANN,J.,KROLL,H.J.and KRUSKEMPER,H.L.: Bestimmung des Thyroxin-bindenden Globulins mit Hilfe des competitive Ligand-binding Assay.
J.Clin.Chem.Clin.Biochem.,14, 31 (1976)

SCHEEL,H.G.: Quantitative Bestimmung des Sexualhormon-bindenden Globulins im Serum von Mädchen in der Pubertät,von Kindern mit Endokrinopathien und von Männern mit Prostataerkrankungen.
Dissertation der Medizinischen Fakultät Tübingen (1979)

SIMPSON-MORGAN,M.W.and SUTHERLAND R.L.: The transcapillary exchange of thyroid hormones and thyroxine-binding proteins between blood and tissue fluids.
J.Physiol.,257, 123-136 (1967)

SPAULDING,S.W.,CHOPRA,I.J.,SHERWIN,R.S.and LYALL S.S.: Effects of caloric restriction and dietary composition on serum T_4 and r-T_3 in man.
J.Clin.Endocr.Metab.,42, 197-200 (1976)

STAUB,J.J.,CONTI,A.,HUBER,P.,MARTENS,M.,ACKERMANN,F.,MÜLLER-BRAND,J.and KOFLER,CH.: Sexhormonbindendes Globulin (SHBG), ein neuer metabolischer In-vitro-Test der Schilddrüsenfunktion.
Schweiz.Med.Wschr.,108, 1909-1911 (1978)

TABACHNICK,M.and KORCEK,L.: Thyroxine-protein interactions. Binding constants for interaction of thyroxine analogues with the thyroxine binding site on human thyroxine-binding globulin.
Biochem.Biophys.Acta,537, 169-175 (1978)

TABEI,A.and SHIMODA,S.: Increased thyroxine binding globulin-thyroxine-binding capacity in acute hepatitis.
Folia Endocr.Jpn.,49, 1025-1033 (1973)

TANAKA,S.and STARR,O.: Excessive circulating thyroxine in euthyroid non pregnant women with elevated thyroxine binding globulin.
Metabolism,8, 441-444 (1959)

TANNER,J.M.: Wachstum und Reifung des Menschen
Stuttgart,Thieme 1962

TULCHINSKY,D.and CHOPRA,I.J.: Competitive ligand-binding assay for measurement of SHBG.
J.Clin.Endocr.,37, 873-881 (1973)

VAN BAELEN,H.,HEYNS,W.,SCHONNE,E.and DE MOOR,P.: An estradiol binding globulin in human serum: partial purification.
Ann.Endocr.(Paris) Suppl.,29, 153-158 (1968)

VERMEULEN,A.and VERDONCK,L.: Studies on the binding of testosterone to human plasma.
Steroids,11, 609-635 (1968)

WESTPHAL,U.and ASHLEY,B.D.: Steroid-protein interactions. VIII.Structure of delta-4-3-keto-steroids in relation to spectrophotometric interactions with human serum albumin.
J.Biol.Chem.,237 2763-2768 (1962)

WOEBER,K.A.,INGBAR,S.H.: The interactions of the thyroid hormones with binding proteins.In: M.A.Greer,D.H.Solomon: Thyroid,Handbook of Physiology,Washington: American Physiological Society 1973.

ZINN,A.B.,MARSHALL,J.S.and CARLSON,D.M.(1978): Carbohydrate structures of thyroxine-binding globulin and their effects on hepatocyte membrane binding.J.Biol.Chem.,253: 6768-6773.

Lebenslauf

Ich,Helche Regine Daigger,wurde am 11.8.1955 als Tochter des Arztes für Radiologie Dr.Alfred Daigger und seiner Ehefrau Rotraud geb.Seidel in Schwäbisch Gmünd geboren.
Von 1962-66 besuchte ich die Grundschule und anschließend das Hans-Baldung-Gymnasium in Schwäbisch Gmünd, wo ich 1974 die Reifeprüfung ablegte.
Nach einem Semester Chemie/Biologie/Physik als Lehramtskombination an der Universität Stuttgart begann ich im Sommersemester 1975 mit dem Medizinstudium an der Universität Hohenheim.Ich wechselte nach zwei Semestern an die Universität Tübingen über,wo ich am 9.4.1981 das Staatsexamen ablegte.
Meine Dissertation begann ich 1979 an der Kinderklinik Tübingen.
Im Rahmen meiner Facharztausbildung war ich 1981 und 82 an der Chirurgischen Abteilung des Marienhospitals Stuttgart und an der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen tätig.
Seit September 82 arbeite ich als wissenschaftliche Angestellte an der Klinik für Kinderchirurgie der Medizinischen Hochschule Lübeck.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45